

Vakuumsublimation mit dem
Wärmegradienten von M. Behrens

von

ALDONA K. JANUS

Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen

Direktor: Professor Dr. med. et phil. E. Weinig

Vakuumsublimation

mit dem Wärmegradienten von M. Behrens.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

Vorgelegt von
Aldona K. J a n u s
aus Pikaiciai/Litauen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen.



Dekan: Professor Dr. med. C. K o r t h
Referent: Professor Dr. med. et phil. E. W e i n i g
Tag der mündlichen Prüfung: 24.7.1956

Meinen Eltern in Liebe
gewidmet.

Disposition.

	Seite
1. Einleitung	
Allgemeines über die Sublimation.....	5
2. Übersicht über die Mikrosublimation-Appara- turen und die historische Entwicklung.....	9
3. Eigene Untersuchungen mit dem Apparat von Behrens - Schmidt.....	19
Die Apparatur.....	19
Die Untersuchungstechnik.....	20
Versuche über die optimale Sublimationsdauer..	23
Versuche zur Ermittlung der durch Sublimation und Luftfeuchtigkeit bedingten Gewichtsverän- derungen des Glasrohres und der Folie.....	24
4. Sublimation der einzelnen Substanzen.....	25
I. Barbiturate.....	25
II. Thiobarbiturate.....	33
III. Phenothiazinkörper.....	36
IV. Pyrazolone.....	39
V. Kombinationspräparate.....	40
VI. Verschiedene Stoffe.....	41
5. Zusammenfassende Tabelle.....	42
6. Besprechung der Ergebnisse.....	47
7. Zusammenfassung.....	49
8. Literaturverzeichnis.....	50

1. Einleitung.

In der technischen Chemie ist die Sublimation schon lange bekannt und wird häufig für die Trennung von mehreren Bestandteilen aus einem Gemisch oder für die Reinigung wegen minimaler Verluste der Substanz den anderen Isolierungs- und Reinigungsverfahren vorgezogen.

Sie ist besonders beliebt in der pharmazeutischen Chemie und mehr noch in der Toxikologie, da hier häufig nur kleine Substanzmengen für die Untersuchung zur Verfügung stehen und deshalb die Identifizierung höchst schwierig ist. Dabei können die Sublimate, die die reinen Stoffe darstellen, für die Schmelzpunktbestimmungen, kristalloptische Untersuchungen und die mikrochemischen Reaktionen weiter verwendet werden. Viele Forscher haben verschiedene Gruppen von Arzneistoffen untersucht, um durch das Verhalten von diesen Stoffen während der Mikrosublimation die Identifizierung der nicht bekannten Substanz zu erleichtern.

Sublimation ist ein physikalischer Vorgang, in dem ein fester Körper unter Wärmeaufnahme durch Verdampfen in Gasform übergeht und diese Form dann unter Wärmeabgabe in feste Körper zurückverwandelt wird.

"Jedem festen Stoffe kommt, ebenso wie einer Flüssigkeit, bei gegebener Temperatur ein bestimmter Dampfdruck zu, wenn derselbe allerdings auch häufig so außerordentlich klein ist, daß er sich einer direkten Messung entzieht." (W. Nernst)

Theoretisch kann jeder organische Stoff, der im atmosphärischen oder verminderten Druck destilliert werden kann, auch sublimiert werden. Destillation der Flüssigkeit und Sublimation der festen Körper ist ein analoger Vorgang. In beiden Vorgängen sind zwei Prozesse vorhanden:

- a) Verdampfung fester, besonders flüssiger Körper;
- b) Kondensation der Dämpfe.

Allmähliche Verflüchtigung eines festen Stoffes, der sich in Berührung mit der Atmosphäre befindet, steht fest, ist aber häufig nicht bemerkenswert. Die Verflüchtigung wird rapide,

wenn der Atmosphären-Druck kleiner als der Sublimations-Druck ist. Gewöhnlich ist der Sublimationsdruck fester Substanzen beim Schmelzpunkt viel kleiner als der Atmosphärendruck.

Als "Sublimationswärme" wird eine Wärmemenge, die bei der Verflüchtigung von 1 g fester Substanz absorbiert wird, bezeichnet. Es gibt keine gut abgegrenzte Temperatur bei welcher die Molekül-Loslösung von der zu sublimierenden Substanz stattfindet. Viele Arbeiten wurden durchgeführt um die Sublimationstemperaturen und den Druck für bestimmte Substanzen in einer bestimmten Apparatur festzustellen.

Der Wirkungsgrad der Sublimation wird von mehreren Faktoren beeinflusst: die Natur der zu sublimierenden Substanz; der Druck bei welchem diese Prozedur durchgeführt wird; das Temperatur-Gefälle zwischen den Oberflächen der zu sublimierenden Substanz und der kondensierenden Oberfläche; die Sublimationstemperatur; die Sublimationsdauer; die Art des Sublimationsgerätes, besonders die Entfernung zwischen der zu sublimierenden Substanz und der kondensierenden Oberfläche; die Anwesenheit von nicht flüchtigen Unreinheiten in der Substanz.

Die Natur der zu sublimierenden Substanz.

Die kristalline Beschaffenheit und der Dampfdruck der zu sublimierenden Substanz entscheiden, ob die Substanz sublimiert werden kann. Die Stoffe mit niedrigem Dampfdruck sublimieren sehr langsam. Manche Stoffe, wie Benzoesäure, Salicylsäure, Naphthalin, etc. können schon bei atmosphärischem Drucke sublimieren. Eine große Zahl von organischen Verbindungen kann in kleinen Mengen im Vakuum von 1 bis 5 mm Hg sublimiert werden. Andere Substanzen haben dabei ein hohes Vakuum notwendig für wirksame Sublimation, z.B. Aminosäuren.

Der Druck bei welchem die Sublimation durchgeführt wird.

Im atmosphärischen Drucke können nur wenige Substanzen, die einen relativ hohen Dampfdruck besitzen, auf einen Objektträger sublimiert werden. Substanzen, wie Benzoesäure, Salicylsäure, Naphthalin, α - und β -Naphthol, Nitroso- β -Naphthol, Campher, Jodoform, Urethan, Sulfonal und andere, können auf einem Wasserbad auf folgende Weise sublimiert werden: fein gepulverte Substanz wird auf ein Uhrglas gelegt, das auf Wasser-

oder Sandbad gebracht wird, oder auf einen ringförmigen Mikrobrenner; ein zweites Uhrglas wird als kondensierende Oberfläche daraufgelegt; man sublimiert bis keine Kondensation mehr stattfindet.

Für die Reinigung von minimalen Mengen von organischen Verbindungen ergibt eine langsame Sublimation bessere Resultate, wobei ein Objektträger mit Hohlschliff, der die zu sublimierende Substanz enthält, auf einen Heizblock oder eine heiße Platte gelegt wird. Ein geeignetes Lösungsmittel wird zu der Substanz hinzugefügt, und wenn es verdampft ist, wird die Flamme auf die gewünschte Temperatur eingestellt und ein Objektträger über den Hohlschliff quer gelegt. Man sublimiert solange, bis keine Kondensation mehr stattfindet.

Um fraktioniert zu sublimieren, wird das Deckglas in dem Moment, wenn kein Sublimat mehr erscheint, gewechselt, ohne daß die Temperatur verändert wird; dann wird die Temperatur allmählich erhöht, bis eine Kondensation erscheint. Auf diese Weise kann man mehrere Fraktionen bekommen.

Sublimation unter vermindertem Drucke, den eine normale Vakuum-Pumpe liefert (1 - 20 mm Hg), kann für mehrere Verbindungen verwendet werden. Sie wird häufig für die Trennung oder Isolierung von organischen Verbindungen aus Gemischen gebraucht.

Das Temperatur-Gefälle.

Das Temperatur-Gefälle zwischen der zu sublimierenden Substanz und dem Kondensor beeinflusst die Geschwindigkeit der Ansammlung des Sublimates. Wenn die Temperatur bei der zu sublimierenden Substanz hoch ist und die des Kondensor niedrig, ist die Ansammlung des Sublimates rapide. Jedoch für Fraktionierung und Entfernung von Unreinheiten ist die schnelle Verdampfung der zu sublimierenden Substanz nicht besonders günstig; durch plötzliche Abkühlung entstehen feste mikrokristallinische Beläge an den Wänden des Kondensors und auch die Bildung von Herden der Kristalle, die sich leicht ablösen und abfallen, wenn der Kondensor entfernt wird.

Die Sublimationstemperatur.

"Für die Verbindungen, die zwischen 40 und 100° schmelzen, soll die Sublimationstemperatur wenigstens 10° unter dem Schmelzpunkt liegen; wenn der Schmelzpunkt der Verbindung zwischen 100 und 200° liegt, soll die Sublimationstemperatur 50 bis 80° unter dem Schmelzpunkte liegen. Für die Verbindungen, die über 200° schmelzen, wird ein Unterschied von 100 bis 150° gefordert." (Cheronis)

Kofler schreibt, daß man in der Regel am raschesten und reichlichsten Sublimate erhält, wenn man etwa 10° unterhalb des Schmelzpunktes sublimiert.

Sublimationsdauer.

Die Sublimationsgeschwindigkeit ist abhängig von der Temperatur; bei niedrigen Temperaturen ist die Sublimationsdauer länger als bei höheren. Bei längerer Sublimation kann sich die Kristallform ändern und von einer Modifikation in eine andere übergehen.

Der Sublimationsabstand.

Der Sublimationsabstand zwischen der zu sublimierenden Substanz und der kondensierenden Oberfläche ist von Bedeutung besonders für die Verbindungen, die niedrigen Dampfdruck besitzen.

Kempf hat bewiesen, daß bei bestimmten Verbindungen die Distanz von 0,01 bis 0,1 mm zwischen der zu sublimierenden Substanz und dem Kondensor genügend war, um ein Sublimat zu bekommen. In manchen Sublimationsapparaten kann die Distanz reguliert werden. In den Apparaturen mit Glasschliff, in welchen die Entfernung fixiert ist, scheint die Distanz von 10 mm zufriedenstellend für die meisten Fälle.

Anwesenheit von nicht flüchtigen Unreinheiten in der Substanz.

Um eine erfolgreiche Sublimation bei Stoffen, die Unreinheiten enthalten, zu erzielen, muß die zu sublimierende Substanz fein gepulvert sein, denn die Unreinheit kann die ganze Oberfläche der Substanz verdecken und die Sublimation unmöglich machen. Wenn auch das nicht genügt, sollen ein paar

Tropfen von einem Lösungsmittel hinzugefügt werden, und nachdem es verdampft ist, wird die Sublimation durchgeführt.

2. Übersicht über die Mikrosublimations-Apparaturen und die historische Entwicklung.

Mikrosublimation wurde zuerst von Dr. A. Helwig in Mainz im Jahre 1863 in die chemische Analyse für den Nachweis von Giftstoffen eingeführt. Seine Sublimationsmethode bestand darin, daß die zu untersuchende Substanz in kleinen Mengen auf eine Vertiefung in Platinblech gebracht, ein Objektträger darüber gelegt, und das Blech bis zum Schmelzen der Substanz aufgewärmt wurde.

Seine Methode ist von anderen Forschern wie Guy, Waddington und Wynthen Blyth versucht und verbessert worden.

H. Behrens hat eine Methode in die mikrochemische Analyse eingeführt, die häufig verwendet wurde: das Sublimat wurde auf einem Objektträger aufgefangen, der in einem Abstand von 2 mm über den ersten Objektträger, der erwärmt war, gehalten wurde. Viele pflanzliche Alkaloide wurden durch diese Methode untersucht und getrennt.

1901 hat A. Nestler Coffein aus Teeblattfragmenten direkt heraussublimiert. L. Frank hat die Methode für mehrere Nahrungs- und Genußmittel angewandt.

O. Tunmann hat eine Methode ausgearbeitet, die darin besteht, daß ein Objektträger mit der Substanz auf einer Asbestplatte liegt, welche durch die Flamme erhitzt wird, ein zweiter Objektträger mit einem Ende auf der Asbestplatte und mit dem anderen Ende auf einer Erhöhung, wie Glas, Holz, etc. liegt, damit ein Sublimationsraum von 0,5 bis 1,5 mm vorhanden ist. Um mehrere Sublimate zu bekommen, hat er den Objektträger rasch gewechselt. Später hat er eine Einrichtung für Temperaturmessung dazu konstruiert.

Molisch hat Glasringe auf den Objektträger und einen zweiten

darauf gelegt.

H.K. Jennrich hat die ganze Sublimations-Einrichtung in ein Sandbad gestellt und dessen Temperatur gemessen.

A. Mayerhofer hat eine Apparatur hergestellt für die Bestimmung des Schmelzpunktes und der Sublimationstemperatur: in einem zylindrischen Eisenblock sind Glaszylinder ineinandergesteckt; der innere Glaszylinder hat zwei Öffnungen im Deckel, die eine Öffnung für das Thermometer und die andere für den Sublimationsraum und Schmelzraum. Der Apparat arbeitet ohne Vakuum.

Kempf hat einen Heizblock mit elektrischer Heizung konstruiert: die Substanz wird auf eine 1 cm dicke Messingplatte aufgetragen, ein 0,3 mm dickes Asbestpapier, das mit einem Ausschnitt versehen ist, auf die Platte gelegt, und darauf ein Objektträger als kondensierende Oberfläche (Rezipient). Die Sublimationstemperatur und die Temperatur des Kühlwassers, das auf den Objektträger aufgebracht werden kann, ist messbar. Diese Vorrichtung gestattet eine gewünschte Temperatur für die gewünschte Dauer zu halten. Mit dieser Apparatur kann man auch im Vakuum arbeiten, wenn es in eine Vakuumblocke eingestellt ist.

A. Mirimanoff benutzte eine Vorrichtung aus Bronze oder Aluminium.

J. Deininger arbeitete mit einem Kupferblock, der für die mikroskopische Beobachtung geeignet war.

Die Mikrosublimation unter dem Mikroskop ist sehr vorteilhaft, da die physikalischen Veränderungen fortlaufend beobachtet werden können.

L. Koflers Mikroheiztisch kann zur Mikrosublimation bei normalem Druck oder im Vakuum verwendet werden. Die einfachste Methode ist, die Substanz auf einen Objektträger zu bringen, der auf dem Kofler-Heiztisch liegt, darüber wird ein Glasring gelegt, über den man ein Deckglas anbringt, welches als kondensierende Oberfläche wirkt, um das Sublimat zu sammeln. Das Thermometer wird in den Heiztisch eingesetzt, die Temperatur wird so lange erhöht, bis die Kristalle die Form verändern und dann so geregelt, daß eine schrittweise Erhöhung um ungefähr $0,5^{\circ}$ pro Minute stattfindet, bis das Sublimat erscheint. Die Tempe-

ratio wird dann während der Sublimation in dieser Höhe gehalten. (Abb. 1).



Abb. 1

Wird eine Substanz aus Lösung sublimiert, so kann eine Schale verwendet werden statt des Objektträgers. Die Schale wird auf den Heizblock gestellt und ungefähr bis 60° aufgewärmt; ein Tropfen der Lösung wird auf die Schale gegeben und die Flüssigkeit verdunstet, dann ein weiterer Tropfen zugegeben, und so fort. Auf diese Weise wird der Rückstand in Minuten-Frist gesammelt. Nachdem die Verdunstung des flüssigen Anteils beendet ist, wird ein Deckglas über die Schale gelegt und das Material bei entsprechender Temperatur sublimiert, während es unter dem Mikroskop betrachtet wird.

Die Sublimationsblöcke von H. Fischer (Abb. 2 und 3) haben an Boden eine schmale Öffnung für das Licht; der Block wird direkt auf die Heizplatte gelegt und zentriert; ein rundes Deckglas mit der Substanz wird auf diese lichtdurchlässige Stelle gelegt und ein größeres Mikroschutzhäutchen für das Sublimat oben aufgelegt; für die Temperaturmessung wird ein seitlich eingeführtes Thermometer verwendet. Diese Blöcke werden hauptsächlich für die Sublimation von wenigen Milligrammen von Material verwendet. Mit dieser Apparatur kann man auch im Vakuum arbeiten.



Abb. 2

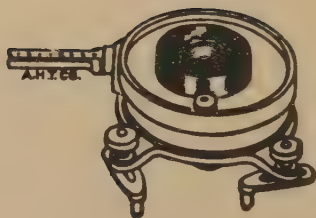


Abb. 3

Die Sublimation im luftverdünnten Raum wurde zuerst 1879 von Sommaruga durchgeführt. Auf dem Gebiete haben auch Volhard, Bourgeois, R. Kempf, F. Krafft gearbeitet.

Für die Isolierung von Stoffen aus Drogen hat Rosenthaler ein Reagenzglas mit der Droge mit etwas Glaswolle bedeckt, ein Glasrohr, das in Verbindung mit dem Vakuum steht, durch den das Reagenzglas verschließenden Gummistopfen bis zur Droge eingeführt, und diese Vorrichtung im Heizbad erwärmt, während sich das Sublimat auf dem Inneren des Glasrohres sammelt.

Die Apparatur von Diepolder besteht aus einem großen Reagenzglas in welches man ein rundes Becherchen mit der Sub-

stanz einsenkt: an dieses angepaßt, wird die gleichweite Glasglocke eingesetzt, deren oberes, in ein engeres Rohr ausmündendes Stück mittels durchbohrten Gummistopfens im Reagenzrohr befestigt und zur Evakuierung an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen ist. An den Innenwänden der Glocke sammelt sich das Sublimat. Zur Erwärmung wird die Vorrichtung in ein Schwefelsäure- oder Ölbad eingesetzt.

Eder hat die Mikrosublimation im luftverdünnten Raum zu einer viel verwendeten Methode ausgebaut. Sein Gerät besteht aus einem 2 cm weiten Jenaer Glasrohr, das am einen Ende verschlossen ist; im unteren Teil verengt sich das Rohr zu einem circa 1 cm langen und 0,5 cm weiten Näpfchen. Das Näpfchen dient zur Aufnahme der zu sublimierenden Substanz und wird in ein Schwefelsäure- oder Ölbad mehr oder weniger tief eingetaucht. Ein rundes Deckglas von 18 mm Durchmesser wird unmittelbar über das Näpfchen aufgelegt, das als kondensierende Oberfläche dient. Oben wird das Rohr durch einen durchbohrten, mit Glasrohr versehenen Gummistopfen verschlossen, und das Ganze kann durch eine Wasserstrahlpumpe evakuiert werden. Die Badtemperatur wird durch Thermometer gemessen, während das Bad durch einen Mikrobrenner erwärmt wird. Der Druck kann an einem dazwischengeschalteten Manometer abgelesen werden. (Abb. 4). Mit dieser Apparatur kann die



Abb. 4

Temperatur und der Druck genau registriert werden und die Apparatur ist einfach. Das Sublimat, das auf einem runden Deckglas niedergeschlagen wird, kann direkt zur mikroskopischen Untersuchung und zur Bestimmung des Schmelzpunktes verwendet werden.

Der Marberg-Apparat (Abb. 5) ist mit einem Vakuum-Mantel-Kühler ausgestattet, in dem mit Trockeneis oder flüssigem Stickstoff das Abkühlen erzielt wird.

Klein und Werner stellen eine Modifikation des Ederschen Apparates her (Abb. 6), um Sublimationsverluste zu verhindern. Sie besteht aus einem Mantel und einem Kühler. Der Mantel enthält in einem unten ausgezogenen Nöpfchen die zu sublimierende Substanz und wird durch Wasserstrahlpumpe evakuiert. Für die Kühlung des zur Aufnahme des Sublimates bestimmten Deckgläschens werden drei Möglichkeiten berücksichtigt: Totalkühlung, Paraffinkühlung und Distanzkühlung. Im ersten Falle wird das Deckgläschen mit einem Tropfen Wasser oder Glycerin an die untere Kühlerfläche angeklebt und Wasser durch den Kühler fließen lassen. Bei der Paraffin- und Distanzkühlung wird das Deckgläschen über das Nöpfchen gelegt, welches die zu sublimierende Substanz enthält; zwischen Kühler und Deckglas wird entweder ein mit Paraffinöl getränktes Wattebäuschchen gelegt, oder es wird ein freier Luftraum gelassen. Die Substanz wird durch Sandbad erwärmt.

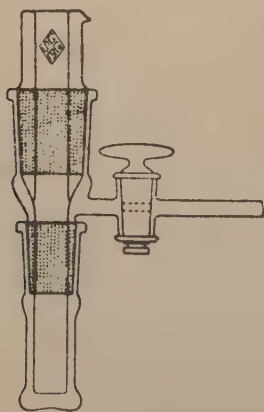


Abb. 5

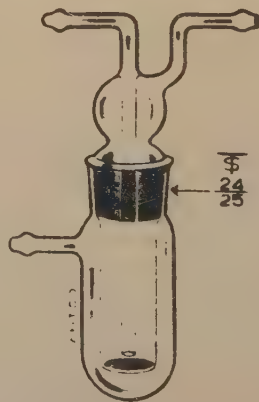


Abb. 6

Um die Sublimation im verminderten Drucke unter dem Mikroskop durchzuführen, haben Kofler und Dernbach eine Kammer eingeführt. (Abb. 7). Die Kammer ist 6 mm hoch mit einer zum unteren Boden parallelen Oberplatte, um eine Verzerrung des Bildes zu verhindern. An der Seite der Kammer wird ein Glasrohr befestigt, das die Kammer mit einer Vakuumpumpe verbindet. Die zu sublimierende Substanz wird auf die Glasplatte gelegt, ein Glasring darüber, der mit einem Deckglas als Rezipient bedeckt ist.

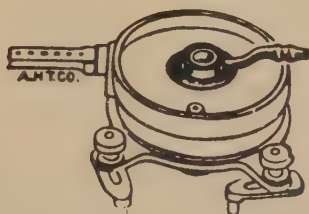


Abb. 7

Cheronis hat in seinem Labor zwei Typen von Mikrosublimations-Apparaturen verwendet: der eine (Abb. 8) hat einen Glasschliff mit einer fixierten Distanz von 6 - 6,5 mm zwischen der Spitze des Kühlers und dem Boden des Sublimators; in dem anderen (Abb. 9) ist der Kühler durch Gummistopfen befestigt, so, daß die Entfernung zwischen der zu sublimierenden Substanz und der Kondensationsoberfläche reguliert sein kann. Der Sublimationsraum der Apparatur beträgt 25 x 100 mm; sein Boden erweitert sich birnenförmig mit einem maximalen Durchmesser von ungefähr 30 mm. Der Kühler hat eine Länge von 120 mm und einen Durchmesser von 8 mm über dem Mittelstück und 24 mm an dem konusartigen Ende. Diese Anordnung ist nicht nur nützlich für die fraktionierte Sublimation, sondern auch für die Mikropräparation von Derivaten.

Beide Arten von Apparaten sind im großen Maßstabe für die Reinigung von 0,5 bis 50 mg von organischen Verbindungen verwendet worden.

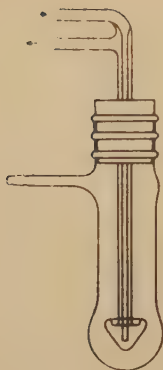


Abb. 8

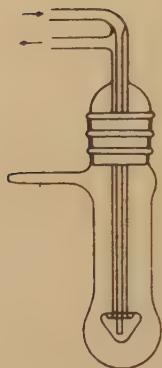


Abb. 9

In Soltys Sublimations-Apparat (Abb. 10) wird ein inertes Gas in den Sublimator eingeblasen, so daß der partielle Druck der Dampfphase der zu sublimierenden Substanz unter den Gleichgewichtspunkt von fester, flüssiger und Dampf-Phase gebracht wird. Auf diese Weise wird der Dampf der festen Phase durch das einströmende Gas auf die kondensierende Oberfläche niedergeschlagen. Durch Kontrolle des inertes Gasstromes ist es möglich die Sublimation hitzeempfindlicher Stoffe mit niedrigem Dampfdruck zu beeinflussen. Für die Verbindungen, die nicht oxydiert werden, kann zu diesem Zwecke die Luft verwendet werden, während für sauerstoffempfindliche Verbindungen Kohlendioxyd oder Stickstoff verwendet wird.

Eine Sublimations-Apparatur, bei der das Sublimat nicht auf abgekühltem Kondensor aufgefangen wird, wurde von Gettler, Umberger und Goldbaum konstruiert. Die Apparatur besteht aus einem senkrechten Sublimator (Abb. 11), in den eine durchsichtige Folie aus Cellulose spiralförmig eingebracht wird. Die Folie soll beständig sein gegen die meisten Reagenzien und gegen Hitze bis 300°. Die zu sublimierende Substanz wird in das Röhrchen gebracht und dieses senkrecht in einem Aluminiumblock erhitzt. Die Temperatur wird so lange langsam gesteigert bis das Sublimat er-

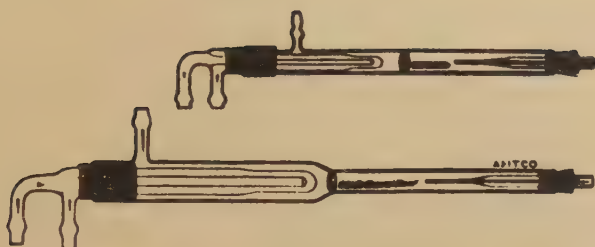


Abb. 10

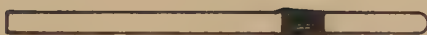


Abb. 11

scheint und dann in diesem Bereiche gehalten, bis sich kein Sublimat mehr bildet. Danach wird die Temperatur erhöht und weitere Abscheidungen erscheinen in verschiedener Höhe des Films.

Wenn die Sublimation vollständig ist, werden die Sublimationsrohre am Schliff auseinandergenommen, der Film entfernt und mit Reißnägeln auf einer Korkplatte für einige Stunden befestigt. Danach werden die verschiedenen Zonen des Sublimates in 2 bis 3 mm große Abschnitte geschnitten, auf Objektträger gebracht und das Ende des Abschnittes mit farblosem Nagellack überzogen. Die Kristalle werden mit einem Mikrospatel vom Film entfernt und für die Bestimmung des Schmelzpunktes oder kristallographische Untersuchungen gebraucht.

Martin Behrens hat vor ein paar Jahren eine Apparatur entwickelt, die ein vollautomatisch arbeitendes Trennverfahren ermöglichen soll. Wenn das Substanzgemisch in einem Rohr verdampft wird, das an einem Ende in einem Heizblock erwärmt wird, so erhält man in dem "Wärmegradienten" an der Austrittsstelle des Rohres aus dem Block verschiedene Ringe niedergeschlagener Stoffe.

In einem längeren Rohr wird nun von Behrens durch passende Umwicklung mit einem Heizdraht, Wärmeisolierung und Kühlung mit fester Kohlensäure ein möglichst linearer Wärmegradient hergestellt, der z.B. von 300° bis 80° reicht. In dieses Rohr wird ein zweites Rohr, das an dem einen verschlossenen Ende die zu untersuchende Substanz enthält und am anderen Ende evakuiert werden kann, langsam, im Verlauf von mehreren Stunden durch ein Uhrwerk eingeführt.

Auf diese Weise durchschreitet das Substanzgemisch alle in Frage kommenden Temperaturen. Kommt jeweils eine Substanz des Gemisches in die Zone des Wärmegradienten, die die für den betreffenden Stoff charakteristische Verdampfungstemperatur hat, so verdampft dieser Stoff, um sich gleich wieder im zunächst liegenden kälteren Teil des Gradienten niederschlagen. Dieser Vorgang wiederholt sich bei weiterem Vorrücken des Rohres für jede Substanz. Schließlich erhält man verschiedene Zonen von Sublimaten.

Wenn die Sublimation beendet ist, wird das Rohr entsprechend zerschnitten und die Sublimate werden untersucht. Diese Sublimate stellen in den meisten Fällen reine Substanzen dar, denn während des Trennungsvorganges findet eine dauernde Rektifizierung durch das wechselweise Verdampfen und Kondensieren statt. Ist der benutzte Temperaturgradient geeicht, so erhält man für jeden unbekannten Stoff einen Hinweis für die geeignete Verdampfungs- und Kondensationstemperatur zur Abtrennung in größerem Maßstab in einer Sublimationsapparatur.

3. Eigene Untersuchungen.

Anstatt das Rohr mit der Substanz langsam in das Wärmegradientenrohr einzuführen, kann man das Rohr mit der Substanz von vornherein in das Gradientenrohr einbringen und den Gradienten durch langsames Verändern eines vorgeschalteten Widerstandes oder Schiebetransformators zur Ausbildung bringen. Diese Erläuterung gab Behrens zu seiner Apparatur.

Wir haben für unsere Untersuchungen die Sublimationsapparatur von Behrens benützt, da wir gehofft haben, eine quantitative Sublimation bei gleichzeitiger Fraktionierung und damit Trennung von Gemischen organischer Substanzen zu erzielen. Wir haben die Methode von Behrens verwendet, bei der das Rohr mit der Substanz von vornherein in das Wärmegradientenrohr eingeführt wird.

Zur Vermeidung von Verlusten und zur Vereinfachung der Entfernung der Sublimate aus dem Rohr hat Gg. Schmidt folgende Modifikation eingeführt:

Eine Hostaphan-Folie (Firma Kalle, Wiesbaden), die 40μ dick und gegen Temperaturen bis 150° beständig ist (bei 200° erweicht und bei höheren Temperaturen an das Rohr anschmilzt), wird in Streifen so geschnitten, daß deren Breite etwas größer als der innere Umfang des Rohres ist. Die sehr zugfeste Folie wird in das Rohr mit der Hilfe eines Drahtes eingeführt, so daß die Kanten ein wenig übereinander liegen; die zu sublimierende Substanz, fein gepulvert, wird in ein dünnes Papier eingewickelt, um sie nicht beim Absaugen der Luft zu verlieren, und in das Rohr eingeführt; klebrige und schmierige Substanzen können ohne das Papier in das Rohr eingebracht werden; dann wird die Folie an dem Ende, wo die zu sublimierende Substanz sich befindet, mit der Flamme zugeschmolzen, das Rohr an demselben Ende zugeschmolzen, in den Wärmegradienten eingeführt und mit der Vakuum-Pumpe verbunden. (Abb. 12).

Die Benutzung der Folie hat sich als sehr vorteilhaft erwiesen, denn durch diese Methode gelingt es die Vakuum-Sublimate unverändert aus dem Rohr weiter zu bringen und für die weiteren Untersuchungen, wie z.B. kristalloptische Messungen, zu verwenden.

Bei unseren Untersuchungen einer Reihe von Substanzen in dem Gerät von Behrens (Modifikation der Apparatur von Schmidt),

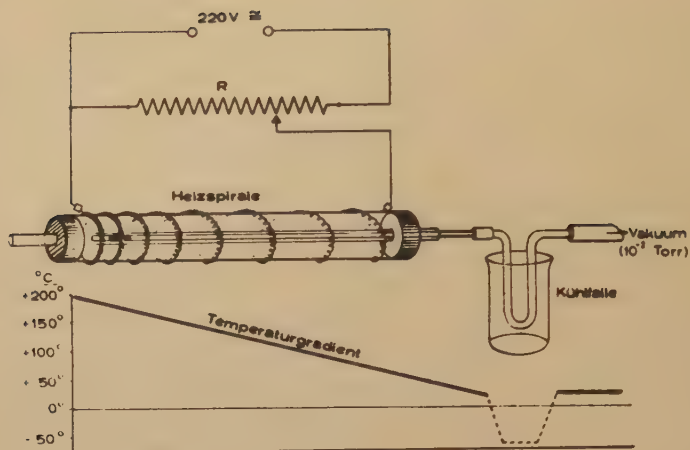


Abb. 12

suchten wir vor allem über folgende Fragen Klarheit zu erhalten:

- 1) Ausbeute, beziehungsweise Substanzverlust;
- 2) Sublimationsdauer;
- 3) Art der Niederschläge; Kristallformen;
- 4) Erfassungsgrenze;
- 5) Einfluß der Zeit auf die Ausbeute und Kristallformen;
- 6) Einfluß der Folie auf die Substanz;

Die Untersuchungen wurden in den meisten Fällen mit reinen Substanzen durchgeführt. Die Substanz wurde fein gepulvert und gewogen. Die Wägungen wurden sämtliche mit der "Semi-Mikro"-Waage "Selekta" der Sartoriuswerke, Göttingen, durchgeführt. Es wurden Mengen zwischen 10 bis 20 mg verwendet, in feines Papier eingewickelt, in das Rohr, das von der Folie ausgekleidet ist, eingebracht, die Folie mit der Flamme zugeschmolzen, das Rohr zugeschmolzen und gewogen.

Über das Temperatur-Gefälle des Wärmegradienten wurde eine Eich-Kurve angelegt. Die Messung des jeweiligen Vakuums wurde nicht durchgeführt, weil stets mit etwa gleicher Saugleistung und annähernd gleichem Volumen des evakuierten Raumes zu rechnen

war. Die Sublimation wurde bei einer für die zu sublimierende Substanz geeigneten Temperatur durchgeführt. Um die quantitativen Untersuchungen durchführen zu können, sollte die Hitze nicht so hoch sein, daß die Folie schmilzt. Die Zeitdauer der Sublimation wechselte für verschiedene Substanzen. Gleich nach der Sublimation wurde das Rohr wieder gewogen, um den Verlust festzustellen.

Die mikroskopischen Untersuchungen wurden mit einem Standard-Polarisationsmikroskop der Firma Zeiss-Winkel durchgeführt, das die Deutsche Forschungsgemeinschaft in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt hatte.

Nach der mikroskopischen Untersuchung wurde das Rohr nach kurzem Anfeilen aufgebrochen, die Folie herausgezogen und das Sublimat mit einem Mikrospatel entfernt und gewogen; der Rückstand wurde gewogen. Wir versuchten die Entfernung des Sublimates von der Folie mit großer Vorsicht durchzuführen, es muß jedoch angenommen werden, daß die Ausbeute etwas verringert wurde, da eine kleine Menge von der Substanz bei der Entfernung des Sublimates immer verloren ging. Auf diese Weise wurde die Ausbeute, beziehungsweise der Sublimationsverlust für die verschiedenen untersuchten Substanzen festgestellt. Es ergab sich, daß der Verlust während der Sublimation von 10 bis 30 Minuten Dauer für die meisten Barbitursäure-Derivate zwischen 10 und 20 % schwankte.

Die meisten Barbiturate, wie Veronal, Dial, Noctal, Prominal, Evipan, Inactin, etc., sublimieren in Mengen von zirka 10 bis 20 mg sehr schnell und schon in etwa 10 bis 15 Minuten bleibt kein Rückstand mehr vorhanden; dagegen brauchen andere Barbiturate, wie Nembutal, Luminal, Medomin, etc., eine längere Sublimationsdauer, um quantitativ sublimiert zu werden.

Die Substanzen, die wir untersucht haben, werden wegen verschiedener Arten von Niederschlägen während der Sublimation in drei Gruppen eingeteilt:

- 1) Die Substanzen, die direkt kristallinische Sublimate ergeben. Die Kristalle wachsen und vermehren sich während der Sublimation. R. Eder schrieb, daß auch bei diesen Substanzen die Dämpfe sich nicht direkt zu einem kristallinen Sublimat verdichten, sondern zuerst einen Beschlag aus amorphen Tröpfchen bilden, die aber wegen ihrer außerordentlichen Feinheit gewöhnlich nicht wahr-

genommen werden, so daß tatsächlich meist nur Kristalle zur Beobachtung gelangen. Zu diesen Substanzen gehören nach unseren Versuchen Veronal, Medinal, Dial, Noctal, Prominal, Evipan, Inactin, Trapanal, Baytinal, Atosil, Coffein, Harnstoff (siehe Tabelle).

- 2) Die Substanzen, deren erstes Sublimat aus einem feinen homogenen Beschlag besteht, der einem Anhauch ähnlich ist. Unter dem Mikroskop sieht man lauter feine zusammengesetzte amorphe Tröpfchen. Im weiteren Verlauf der Sublimation bilden sich in diesem Anhauch regelmäßig Kristalle. Es gehören hierher Stadadorm, Nembutal, Per-nocton, Luminal, Phanodorm, Medomin, Padisal, Optalidon, Megaphen, Latibon, Dibutil.
- 3) Die Substanzen, die ein Sublimat aus feinen amorphen Tröpfchen bilden, in welchen aber während der Sublimation keine Kristalle entstehen. Es wurde beobachtet, daß beim längeren Liegen manche von diesen tröpfchenartigen Sublimaten auskristallisierten. In diese Gruppe gehören Eunarcon, Dormovit, Secobarbital. Thiogenal z.B. ergab auch nach längerem Liegen keine Kristalle.

Es ist klar, daß diese Einteilung keine allgemein gültige sein kann, sondern durch die spezielle, hier zur Anwendung gelangte Methode der Sublimation bedingt ist.

Die Erfassungsgrenze der einzelnen Substanzen wird nicht chemisch, sondern kristalloptisch angegeben, das heißt, daß wir so viel Material genommen haben um genügend große und ausgebildete Kristalle zu bekommen. Die Erfassungsgrenze z.B. bei Inactin lag bei 0,5 mg, es bildete aber noch bei viel geringeren Mengen Sublimate, die bei günstigen Bedingungen noch für eine Schmelzpunktbestimmung oder für die chemische Nachweismethode herangezogen werden können.

Bei fallenden Substanzmengen werden die einzelnen Kristalle immer feinkörniger, ohne jedoch dadurch uncharakteristisch zu werden, und daher ist eine sichere Erfassungsgrenze ziemlich hoch gewählt worden. Die Erfassungsgrenze erhöht sich, wenn die Substanz im Gemisch vorliegt oder wenn Verunreinigungen stören.

Bei den Untersuchungen stellte sich heraus, daß jede Substanz eine andere Sublimationszeit beanspruchte, um möglichst quantitativ sublimiert zu werden. Deshalb wurden mehrere Versuchsserien durchgeführt, um den Sublimationsverlauf besser erkennen zu können. Folgende Substanzen wurden dafür ausgewählt: Veronal, Nembutal, Harnstoff und Inactin. Die eingewogenen Mengen wurden unterschiedlich lange sublimiert und die Ausbeute sowie die Lage des Sublimates im Rohr bestimmt. Es ergab sich folgendes:

Veronal:

Subl. Dauer	Subl.Temp.	Ausbeute	Rückstand	Lage des Subl.
5 Min.	180°	50 %	31 %	2 bis 8 cm
10 "	180°	56 %	25 %	2 bis 8 cm
15 "	180°	82 %	--	2 bis 12 cm
30 "	180°	73 %	--	2 bis 12 cm
60 "	180°	42 %	--	2 bis 10 cm

Harnstoff:

15 Min.	120°	1 %	80 %	5 bis 6 cm
30 "	120°	5 %	70 %	5 bis 7 cm
60 "	120°	61 %	13 %	4,5 bis 8 cm
90 "	120°	61 %	10 %	4,5 bis 8 cm
150 "	120°	61 %	6 %	4,5 bis 8 cm

Nembutal:

15 Min.	120°	--	94 %	
30 "	120°	8 %	85 %	9 bis 10 cm
60 "	120°	54,4 %	30,2 %	9 bis 12 cm
120 "	120°	75 %	--	9 bis 15 cm

Inactin:

5 Min.	150°	1 %	79 %	3 bis 6 cm
15 "	150°	40 %	48 %	3,5 bis 9 cm
30 "	150°	82 %	--	3,5 bis 10 cm
60 "	150°	75 %	--	3,5 bis 12 cm

Bei den meisten Substanzen existieren mehrere Kristallmodifikationen. Bei der Sublimation treten zunächst vorwiegend instabile Modifikationen auf, die bei längerer Sublimationsdauer,

beziehungsweise in den Bereichen höherer Temperatur in stabile Modifikationen übergehen können. Bei vielen Substanzen mit relativ niedriger Verdampfungstemperatur erfolgt die Sublimation sehr schnell und die Kristalle sind instabil. Würde man diese Kristalle länger sublimieren, wäre durch Verluste in die Vakuum-Pumpe die Ausbeute geringer. Bei Substanzen mit relativ hoher Verdampfungstemperatur kann die Sublimationszeit beliebig verlängert werden, ohne daß nennenswerte Verluste eintreten. Bei dieser Substanzgruppe kommt es auch zur Ausbildung von stabilen Kristall-Modifikationen und - dies besonders bei den Barbituraten - zur Ausbildung von großen Einzelkristallen.

Es empfiehlt sich, die Sublimation zu beobachten und dann abzubrechen, wenn keine Vermehrung der Sublimate mehr zu erkennen ist.

Die von uns verwendete Apparatur läßt eine ungehinderte Beobachtung des Sublimationsverlaufes zu, wobei auch eine Lupe verwendet werden kann.

Bei Verwendung einer Kunststoff-Folie ist auch daran zu denken, daß durch die Hitze in Verbindung mit der Druckminderung nicht nur eine Erweichung, sondern auch eine Depolymerisation und Zersetzung eintreten kann; deshalb wurden auch die Gewichtsveränderungen der Folie selbst, sowie die morphologischen Veränderungen untersucht. Drei Sublimationsrohre wurden mit der Folie beschickt und ohne Zugabe weiterer Substanzen einer Sublimation von 10 Minuten Dauer mit einer Höchsttemperatur von 180° unterworfen, und ein weiteres Rohr bei einer Temperatur von 270° sublimiert. Hierbei sollte zugleich festgestellt werden, wie hoch der Wasserverlust des Rohrinhaltes bei der Sublimation ist. Die Wägung wurde unmittelbar vor der Sublimation, dann unmittelbar nach der Sublimation im Rohr durchgeführt. Dann wurde die Folie aus dem Rohr genommen und in Abständen von 5 Minuten sechsmal gewogen. Hierbei stellte sich heraus, daß die Gewichtszunahme der Folie nach Entfernung aus dem Rohr durch Angleichung an den Feuchtigkeitsgehalt der Raumluft innerhalb einer Stunde weniger als ein halbes Milligramm betrug. Bei einer durchschnittlichen Gesamtlänge der gewogenen Folie von 42 cm ist diese Differenz unbedeutend. Der Gewichtsverlust des Sublimationsrohres durch ein

unterbrochen und beim Abkühlen bildete sich ein zirka 6 cm breites Sublimat.

Unter dem Mikroskop sah man ein dicht liegendes Sublimat von zarten, stark aufgefaserten Nadeln, die büschelförmig angeordnet waren; stärkere Doppelbrechung.

Die Menge des Sublimates war 5,7 mg (54,2 %); Rückstand im Papier: 3,2 mg (30,4 %).

Mit reinem Nembutal wurden mehrere Sublimationsversuche unternommen, und es ergab sich, daß erst nach zwei Stunden Sublimationsdauer Mengen zwischen 10 und 20 mg quantitativ sublimiert werden konnten.

Dial = 5,5-Diallylbarbitursäure
Smp 174° (nach Kofler)

Reines Dial wurde mit Äther aus zwei Dial-Tabletten ("Ciba") ausgeschüttelt und 12,6 mg davon sublimiert. In 5 Minuten bei 170° Sublimationstemperatur entstand direkt ein kristallinisches, ziemlich dichtes Sublimat, 13 bis 22 cm vom Rückstand entfernt. Die Sublimation wurde nach 10 Minuten unterbrochen.

Mikroskopisch beobachtete man vorwiegend solitäre Kristalle, farblos, durchsichtig als Grundform; Parallelogramme mit unterschiedlichen, flachen Abschrägungen, wahrscheinlich triklin.

Ausbeute: 10,6 mg (84,1 %). Kein Rückstand war vorhanden.

Noctal = 5,5-Isopropyl- β -bromallyl-barbitursäure
Smp 183,5° (nach Kofler)

Das reine Noctal wurde aus zwei Noctal-Tabletten zu 0,2 g mit Äther ausgeschüttelt und 13,6 mg sublimiert. Bei einer Sublimationstemperatur von 170° entstand in 5 Minuten zwischen 5,5 und 10,5 cm vom Rückstand entfernt ein kristallinisches Sublimat, das dichter wurde. Die Sublimation wurde in 10 Minuten unterbrochen. - Mikroskopisch bestand das Sublimat aus weißen, schmalen, spitzen Nadeln, die dicht gebüschelt waren; man sah nur wenige Einzelstücke, die prismatisch und stark doppelbrechend waren und stumpfwinklig abgeschrägte Enden hatten.

Die Menge des Sublimates war 11,2 mg (82,3 %); ein Rückstand war nicht vorhanden.

Luminal = 5,5-Phenyläthylbarbitursäure

Smp 155 - 175° (nach Kofler)

Für die Sublimation wurden 18,6 mg von reiner Substanz verwendet, die aus zwei Luminal-Tabletten zu 0,3 g ("E. Merck") mit Äther extrahiert worden war. Bei einer Sublimationstemperatur von zirka 170° entstanden nach 10 Minuten 9 cm vom Rückstand entfernt Tröpfchen; in 15 Minuten beobachtete man ein kristallinisches Sublimat und um diese Zeit wurde die Sublimation unterbrochen. Es ergab sich ein Rückstand von 10,7 mg. Wir haben mehrere Sublimationsversuche mit Luminal durchgeführt, um festzustellen wie lange man diese Substanz sublimieren mußte, ohne daß ein Rückstand vorhanden war. Es zeigte sich, daß bei einer Substanzmenge von 26,5 mg erst in einer Stunde die ganze Substanz sublimiert war.

Die Ausbeute bestand aus 19,5 mg (73,5 %).

Unter dem Mikroskop beobachtete man in etwa 9 cm Abstand ein dicht beisammen liegendes Sublimat, bestehend aus zahlreichen kleinen Kristalldrusen mit schlecht ausgebildeten Einzelkristallen. Nur selten war eine typische Rautenform des Luminals zu erkennen.

Prominal = 5,5-Phenyläthyl-1-methylbarbitursäure

Smp 179° (nach Kofler)

Die reine Substanz wurde durch Ausschütteln mit Äther aus zwei Prominal-Tabletten zu 0,2 g ("E. Merck") gewonnen und 11,9 mg sublimiert. Bei zirka 170° Sublimationstemperatur entstand schon in einer Minute direkt ein kristallinisches Sublimat, das schnell dichter und breiter wurde und zirka 13 bis 30 cm vom Rückstand entfernt lag. Die Sublimation wurde in 5 Minuten unterbrochen.

Bei mikroskopischer Betrachtung zeigte das Sublimat als Grundform Rauten und Sechsecke mit verschieden starker Abschrägung und meist unregelmäßiger Kantenlänge, wahrscheinlich triklin - von 13 bis etwa 19 cm - eine stabile Modifikation (Abb.13); dann folgte eine weitere wahrscheinlich instabile Modifikation, die aus stark doppelbrechenden, monozentrisch gelagerten oder solitären Stengeln und Rechtecken bestand und von 19 bis etwa

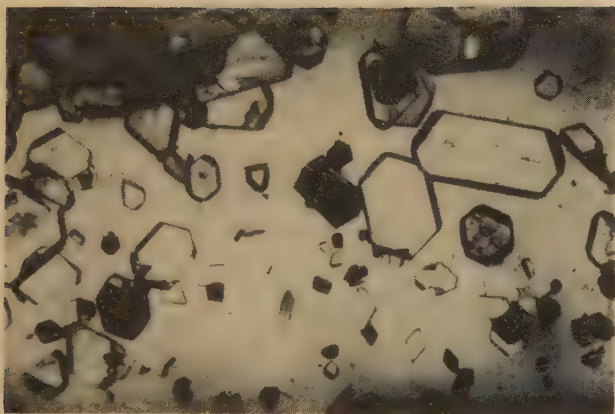


Abb. 13



Abb. 14

21 cm lag (Abb. 14); weiter oben von etwa 21 bis 30 cm folgte eine dritte Modifikation aus längsverzwilligten Nadeln und Stengeln, wahrscheinlich instabile Sublimationsform (Abb. 15); dazwischen wurden Übergänge beobachtet.

Die Ausbeute: 9,1 mg (76,4 %); kein Rückstand war vorhanden.

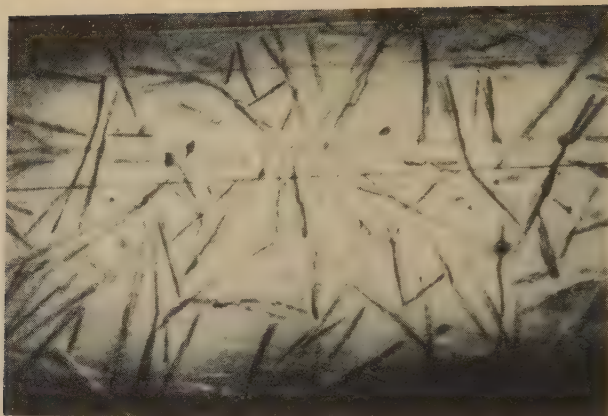


Abb. 15

Evipan = 5-Cyclohexenyl-1,5-dimethyl-barbitursäure
Smp 146° (nach Kofler)

Die Sublimation wurde mit reiner Substanz, die aus zwei Evipan-Tabletten zu 0,25 g ("Bayer") durch Ausäthern gewonnen worden war, durchgeführt. 14,0 mg wurden sublimiert. Bei einer Sublimationstemperatur von zirka 140° entstand nach 3 Minuten ein kristallinisches Sublimat, das sich schnell vermehrt hat. Nach 10 Minuten wurde die Sublimation unterbrochen. Das Sublimat lag 8,5 bis 15,5 cm vom Rückstand entfernt. - Die mikroskopische Betrachtung ergab schöne, glasklardurchsichtige Prismen mit abgeschrägten Enden, die durch Zwillingsbildung häufig schwalbenschwanzähnlich aussahen.

Die Menge des Sublimates war 11,0 mg (78,5 %) und kein Rückstand war vorhanden.

Eunarcon = 5,5-Isopropyl- β -bromallyl-1-methylbarbitursäure
Smp $95 - 100^{\circ}$ (eigene Bestimmung)

Die Sublimation wurde mit 12,7 mg reiner Substanz durchgeführt. Bei 120° Sublimationstemperatur beobachtete man erst in 1/2 Stunde eine tröpfchenförmige hauchähnliche Auflagerung auf der Folie. Nach einer Stunde wurde die Sublimation unterbrochen.

Bei mikroskopischer Untersuchung zeigte es bei 12 cm vom Rückstand entfernt auskristallisierte Schmelze mit stärkerer Doppelbrechung und sphäritischem Aufbau. Man sah nur einzelne größere Kristallstücke an den für die Kristallkeimbildung bevorzugten Folienkanten. Nach 6 Wochen Lagerung des verschlossenen Rohres erschien das Sublimat unverändert.

Die Ausbeute: 8,9 mg (70 %).

Pernocton = 5,5-Isobutyl- β -bromallyl-barbitursäure
Smp 132° (nach Kofler)

Das reine Pernocton wurde aus zwei Tabletten zu 0,2 g extrahiert und 17,8 mg sublimiert. Bei 120° Sublimationstemperatur entstanden nach 5 Minuten Tröpfchen; während der Sublimation wurde die tröpfchenförmige Auflagerung auf der Folie dichter, aber es entstanden keine Kristalle. In einer halben Stunde wurde die Sublimation unterbrochen.

Mikroskopisch betrachtete man zwischen 8 und 14 cm vom Rückstand entfernt Tröpfchen, feingliedrige Drusen und keine reguläre Kristallbildung. Nach 8 Wochen Lagerung des verschlossenen Rohres erschien das Sublimat unverändert.

Ausbeute: 13,4 mg (75,2 %).

Phanodorm = 5,5-Cyclohexenyl-äthyl-barbitursäure
Smp 173° (nach Kofler)

Reine Substanz wurde mit Äther aus einer Phanodorm-Tablette extrahiert und 12,8 mg bei einer Sublimationstemperatur von 160° sublimiert. Nach 5 Minuten beobachtete man mit der Lupe Tröpfchen, dann kristallines Sublimat, das sich zwischen 7 und 15 cm vom Rückstand befand. Es wurde 10 Minuten sublimiert.

Die Ausbeute war 9,0 mg (70,3 %) und kein Rückstand war vorhanden.

Medomin = 5,5-Cycloheptenyl-äthyl-barbitursäure
Smp 174° (nach Kofler)

Die Sublimation wurde mit 20,5 mg reinen Medomins durchgeführt. Bei zirka 170° Sublimationstemperatur beobachtete man nach

5 Minuten Tropfen; in 10 Minuten entstand ein geringes kristallinisches Sublimat, das 15,5 bis 21,5 cm vom Rückstand entfernt lag. Nach 20 Minuten wurde die Sublimation unterbrochen. - Unter dem Mikroskop zeigte das Sublimat Tropfen und hauchartige kristallinische Niederschläge.

Die Ausbeute: 15,5 mg (74,6 %). Kein Rückstand war vorhanden.

Dormovit = 5,5-Furfuryl-isopropylbarbitursäure
Smp 145 - 150° (eigene Bestimmung)

Die Reinsubstanz wurde aus zwei Dormovit-Tabletten zu 0,2 g mit Äther ausgeschüttelt, abgedampft und 16,0 mg vom Rückstand sublimiert. Bei 140° Sublimationstemperatur konnte man nach 3 Minuten Tropfen mit der Lupe beobachten. Ein deutlich sichtbares kristallinisches Sublimat war nach einer halben Stunde nicht zu beobachten, nur eine ziemlich dichte Auflagerung auf der Folie war vorhanden, die ungefähr 9 bis 12 cm vom Rückstand entfernt lag. Nach der Sublimation wurde festgestellt, daß die ganze Substanz, die sublimiert war, in dieser Weise sublimierte. - Die mikroskopische Betrachtung des Sublimates zeigte zuerst Tropfen, dann sphäritische Kristallisation mit zahlreichen konzentrischen Ringen. Nach 6 Wochen Lagerung des verschlossenen Rohres erschien das Sublimat unverändert.

Die Ausbeute: 13,0 mg (81,2 %).

Secobarbital = 5,5-Allyl-(1-methylbutyl)-barbitursäure
Smp 96 - 100°

Reines Secobarbital wurde aus Secobarbital-Natrium sauer extrahiert. Es ergab einen dicken, klebrigen Extrakt. 20,9 mg von dieser Substanz wurden sublimiert. Bei zirka 120° Sublimationstemperatur während 10 Minuten Sublimationsdauer entstanden zwischen 11 und 14 cm nur Tropfen und keine Kristalle.

Nach 6 Wochen Aufbewahrung zeigte das Sublimat mikroskopisch manche sphäritischen Kristalle, teilweise auch noch flüssige Schmelze. Nach 12 Wochen waren die ganze Schmelze sphäritisch auskristallisiert in strahligen, zarten, leicht gebogenen Nadeln.

Die Ausbeute: 15,0 mg (72,2 %).

Butabarbital = 5,5- Äthyl-sec-butylbarbitursäure
Smp 168 - 170° (Maynert)

Die reine Substanz wurde aus Butabarbital-Natrium sauer extrahiert und 15,6 mg bei zirka 160° Sublimationstemperatur sublimiert.

Erst entstanden Tröpfchen; in 10 Minuten war ein glasartig durchsichtiges Sublimat sichtbar, das zwischen 9 und 11,5 cm lag. Nach 15 Minuten wurde die Sublimation unterbrochen. Beim Abkühlen kristallisierten die immer noch vorhandenen Tröpfchen aus. - Unter dem Mikroskop zeigte das Sublimat einen Schmelztropfen, der beim Erkalten sphäritisch auskristallisierte. In höheren Bereichen waren einzelne oder verzweigte, unregelmäßig geformte Stengel, durchsichtig mit lebhaften Polarisationsfarben zu erkennen.

Die Ausbeute: 13,0 mg (83,3 %). Kein Rückstand war vorhanden.

II. Thiobarbiturate.

Thiogenal = Methyl-thioäthyl-2-pentyl-thiobarbitursäures Natrium
Smp der freien Säure 66 - 70° (eigene Bestimmung)

Für die Sublimation wurden 11,7 mg reiner Substanz, die von einer 1 g-Thiogenal-Ampulle ("E.Merck") sauer extrahiert wurde, verwendet. Nach einer Sublimationsdauer von 10 Minuten bei 160° Sublimationstemperatur entstanden zwischen 5 bis etwa 10 cm vom Rückstand entfernt Tröpfchen und es bildete sich kein kristallinisches Sublimat. Das Rohr wurde aufgehoben und auch nach längerem Liegen war keine Kristallbildung zu sehen.

Inactin = Äthyl-(1-methyl-propyl)-thiobarbitursäures Natrium
Smp der freien Säure 162 - 163°

Die reine Substanz wurde aus einer 0,5 g-Inactin-Ampulle ("Promonta") sauer extrahiert und 11,3 mg sublimiert. Das erste Sublimat war bei 155° Sublimationstemperatur in 1 - 2 Minuten erkennbar; es war direkt kristallinisch, fein, wurde schnell dichter und lag 7,5 bis 11,0 cm vom Rückstand entfernt. Die Sublimation wurde in 10 Minuten unterbrochen. - Die mikroskopische Be-

trachtung des Sublimates zeigte zwei Formen: erstens Würfel, die vielfach verwachsen waren; zweitens feinstrahlige, kurzgliedrige Drusen, zum Teil im Winkel verwachsen und rechteckige Platten, die wie aufgeschlagene Bücher aussahen.

Die Menge des Sublimates war 9,9 mg (87,6 %), kein Rückstand. Bei Versuchen mit 5 mg, 1 mg und 0,5 mg Inactin wurden kristalline Sublimate erhalten, deren Einzelbestandteile mit fallender Substanzmenge kleiner wurden (Abb. 16, 17 und 18).



Abb. 16 (5 mg)



Abb. 17 (1 mg)



Abb. 18 (1/2 mg)

Trapanal = Äthyl-isoamyl-thiobarbitursaures Natrium
Smp der freien Säure 152 - 153° (eigene Bestimmung)

Die Reinsubstanz wurde aus einer Trapanal-Ampulle zu 0,5 g ("Promonta") sauer extrahiert und 10,4 mg sublimiert. Bei zirka 150° Sublimationstemperatur entstand in 5 Minuten ein feines kristallinisches Sublimat, das schnell dichter wurde und zwischen 7 und 11 cm vom Rückstand entfernt lag. Die Substanz wurde 10 Minuten sublimiert. - Mikroskopisch bestand das Sublimat aus unregelmäßigen, sehr kleinen Strukturen, zusammengesetzten Aggregaten. Nach langer Liegezeit bildeten sich zarte, blättrige, stark doppelbrechende Kristalle, jedoch auch mit unregelmäßiger Begrenzung; häufig war die auskristallisierte Schmelze mit parallelen, bogigen Spaltlinien versehen; mitunter traten auch Spindelformen auf.

Die Menge des Sublimates: 9,1 mg (87,5 %). Rückstand war nicht vorhanden.

Baytinal = 5,5-Allyl-(2-methylpropyl)-thiobarbitursaures Natrium
Smp der freien Säure 133 - 140° (eigene Bestimmung)

Für die Sublimation wurden 15,9 mg reiner Substanz, die aus

Natrium-Salz Baytinal ("Bayer") sauer extrahiert wurde, verwendet. Bei der Sublimationstemperatur von zirka 180° entstand direkt in einer Minute ein kristallinisches Sublimat, das zwischen 8 und 12 cm vom Rückstand entfernt lag. Nach 5 Minuten wurde die Sublimation unterbrochen. - Die mikroskopische Betrachtung des Sublimates zeigte größere Prismen mit dachförmiger Begrenzung der Enden, glasklar durchsichtig, flach auf der Folie liegend; stumpfer Firstwinkel, teilweise auch rechter Firstwinkel (Abb. 19).

Die Ausbeute war 13,7 mg (86,1 %). Kein Rückstand war vorhanden.

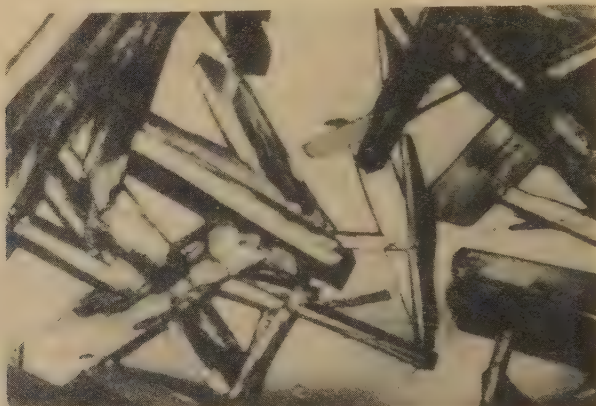


Abb. 19

III. Phenothiazinkörper.

Latibon = N-(2'-Diaethylaminoethyl)-phenothiazin⁺)

Smp $180 - 182^{\circ}$ (eigene Bestimmung)

Die Sublimation wurde mit 16 mg reiner Substanz ("Bayer") bei 180° Sublimationstemperatur durchgeführt; nach 5 Minuten beobachtete man mit der Lupe Tröpfchen; in 10 Minuten waren man-

+) Für die Bereitstellung der Reinsubstanzen sei der Firma Bayer-Leverkusen an dieser Stelle besonders gedankt.

che Kristalle zu sehen; während der Sublimationsdauer von einer halben Stunde vermehrten sich die Kristalle und lagen zwischen 7 und 12 cm vom Rückstand entfernt. - Unter dem Mikroskop zeigte das Sublimat teilweise monozentrische Aggregate, teilweise solitäre rechteckige oder fast rechteckige Prismen, die oft verzwilligt mit fast queren Spaltlinien und vielfach verzweigt waren.

Die Menge des Sublimates war 13,2 mg (82,5 %).

Dibutil = N-(2'-Diaethylamino-2'-methyl)äthyl-phenothiazin⁺)
Smp 188 - 190° (eigene Bestimmung)

Es wurden 11,1 mg reines Dibutil ("Bayer") bei zirka 180° Sublimationstemperatur sublimiert. Tröpfchen entstanden in 5 Minuten, die sich schnell in stäbchenförmige Kristalle umwandelten; während einer halben Stunde wurde das Sublimat dichter und lag zwischen 8,5 und 11 cm vom Rückstand entfernt. Die Ausbeute war 8,0 mg (72 %). - Die Mikrokristalle waren ähnlich wie Laticbon-Kristalle, nur daß diese etwas größer und gröber waren.

Padisal = N-(2'-Trimethylammonium-2'-methyläthyl-)phenothiazin⁺)
Smp 203 - 206° (eigene Bestimmung)

Für die Sublimation wurden 13,6 mg von der vorhandenen reinen Substanz ("Bayer") verwendet. Bei zirka 180° Sublimationstemperatur beobachtete man erst nach 35 Minuten Tröpfchen; während des weiteren Sublimationsverlaufes entstand ein geringes kristallinisches Sublimat zwischen 16 und 18 cm vom Rückstand entfernt. Die Sublimation dauerte eine Stunde. - Unter dem Mikroskop zeigte das Sublimat feuchte, schlecht auskristallisierte Substanz mit nur angedeuteten rhombischen Kristallen, die in der Längsdiagonalrichtung verwachsen waren; diese Substanzen lagen weiter unten, und weiter oben folgten kleinere, nadelige, verzweigte Kristalle, die feucht eingebettet waren. Nach 6 Wochen Lagerung des verschlossenen Rohres erschien das Sublimat unverändert.

+) Für die Bereitstellung der Reinsubstanzen sei der Firma Bayer-Leverkusen an dieser Stelle besonders gedankt.

Atosil = N-(2'-Dimethylamino-propyl)-phenothiazin⁺)

Smp 210 - 212° (eigene Bestimmung)

Die Sublimation wurde mit 10,9 mg von der vorhandenen, reinen Substanz ("Bayer") durchgeführt. Bei zirka 180° Sublimationstemperatur entstand nach 5 Minuten ein kristallinisches, feines Sublimat, das in 10 Minuten dichter wurde und zwischen 10 und 14 cm vom Rückstand entfernt lag. - Mikroskopisch zeigte das Sublimat längliche Platten und Stengel, die oft einzeln gelagert mit spindelförmigen Enden vielfach zu Aggregaten vereinigt waren. Es wurde scholliger Aufbau der einzelnen Kristalle mit Spaltlinien in der Längsrichtung beobachtet.

Die Menge des Sublimates war 8,4 mg (77,9 %), und kein Rückstand war geblieben.

Megaphen = N-(3'-Dimethylamino-)propyl-3-chlor-phenothiazin⁺)

Smp 191 - 192° (eigene Bestimmung)

Die Reinsubstanz ("Bayer") wurde in einer Menge von 16,0 mg sublimiert. Bei zirka 180° Sublimationstemperatur entstanden nach 10 Minuten zwischen 9 und 10 cm vom Rückstand entfernt gelbliche Tröpfchen; erst nach 35 Minuten konnte man zwischen 10 und 14 cm einige Kristalle wahrnehmen, die während des weiteren Sublimationsverlaufes sich vermehrten. Die Sublimation dauerte eine Stunde. - Mikroskopisch ergab das Sublimat Tropfen, die nachträglich auskristallisierten, und monozentrisches Strahlen-Sphäroliten-Mosaik mit einzelnen Stengeln lieferten. Die Stengel waren stark doppelbrechend und hatten lebhaft polarisierende Farben und häufig Verästelung.

Die Ausbeute: 12,9 mg (80,6 %).

+) Für die Bereitstellung der Reinsubstanzen sei der Firma Bayer-Leverkusen an dieser Stelle besonders gedankt.

IV. Pyrazolone.

4-Aminoantipyrin = 1-Phenyl-5-oxo-4-amino-2-3-dimethyl-pyrazolidin⁺)

Smp 109° (nach Scholz)

Die Sublimation wurde mit 17,3 mg reiner Substanz durchgeführt. Bei zirka 120° Sublimationstemperatur beobachtete man in 3 Minuten Tröpfchen; ein erstes kristallinisches Sublimat entstand nach 5 Minuten. Das Sublimat vermehrte sich schnell und lag zwischen 3,5 und 8 cm. Die Sublimation dauerte 10 Minuten.- Bei mikroskopischer Betrachtung zeigte das Sublimat dicht liegende Aggregate von durchsichtigen Stengeln, die teils parallel, teils strahlig angeordnet waren; einzelne Kristalle waren nicht zu finden; die Stengel hatten unregelmäßig begrenzte Enden und nur zum Teil dachförmige Begrenzung mit einer langen und kurzen Seite; Kantenwinkel wurden mit etwa 70° geschätzt.

Die Menge des Sublimates betrug 14,0 mg (80,9 %).

4-Oxyantipyrin = 1-Phenyl-4-oxy-2-3-dimethyl-pyrazolon-5⁺)

Smp 182° (nach Scholz)

Es wurden 12,4 mg reiner Substanz sublimiert. Bei zirka 160° Sublimationstemperatur entstand schon in einer Minute ein ziemlich weit ausgezogenes kristallinisches Sublimat, das während 10 Minuten Sublimationsdauer dichter wurde und zwischen 5 und 11 cm lag.

Die Ausbeute betrug 10,2 mg (82,2 %).

Mikroskopisch beobachtete man größere Stengel und Prismen mit abgeschrägten Enden und queren Spaltlinien.

4-Acetaminoantipyrin = 1-Phenyl-5-oxo-4-acetamino-2-3-dimethyl-pyrazolidin⁺)

Smp 137° (nach Scholz)

Für die Sublimation wurden 12,0 mg reiner Substanz verwendet. Bei zirka 180° Sublimationstemperatur entstand das erste Sublimat

+) Diese Substanzen wurden deshalb ausgewählt, weil es sich um Ausscheidungsprodukte von Pyramidon, bzw. Antipyrin handelt.

nach 10 Minuten. Es war gering und befand sich zwischen 2 und 5 cm vom Rückstand entfernt. Die Sublimation dauerte 30 Minuten.- Mikroskopisch zeigte sich ein sauberes, weißes Sublimat von 2 bis 5 cm, aus einzelnen Drusen und Rosetten, die entweder aus unregelmäßigen, kurzverzweigten Nadeln oder aus sechseckigen gerstenkornähnlichen Kristallen bestanden.

Die Ausbeute: 1,0 mg; der Rückstand: 10,0 mg.

V. Kombinationspräparate.

Optalidon = Isobutyl-allylbarbitursäure (0,05 g), Dimethyl-amino-phenezon (0,125 g), Coffein (0,025 g)
(Mengenverhältnis der Komponenten 2 : 5 : 1)

Für die Sublimation wurden 21,0 mg von der fein gepulverten Optalidon-Tablette verwendet. Bei zirka 180° Sublimationstemperatur beobachtete man in 1 bis 2 Minuten zwischen 9,5 und 13 cm vom Rückstand entfernt, Tröpfchen, die sich nach 5 Minuten in längliche, gelbliche Kristalle verwandelten; im Abstand zwischen 13,5 und 15,5 cm entstand eine zweite Zone des Sublimates, die aus weißem, kristallinischem Sublimat bestand. Nach 10 Minuten wurde die Sublimation unterbrochen. - Unter dem Mikroskop zeigte das Sublimat in der ersten Zone einen Schmelztropfen, der nachträglich auskristallisierte in Form feuchter, trüber Mikrokristalle; dazwischen lagen einzelne, lange, schmale Stengel; die zweite Zone bestand aus einem Gemisch von schmalen langen Stengeln und dünnen Plattenkomplexen, die parallelgliedrig waren.

Die Ausbeute: 17,4 mg; Rückstand: 2,6 mg.

Doroma = "Adalin" 0,4 g; "Atosil" 0,01 g ("Bayer")
(Mengenverhältnis der Komponenten 40 : 1)

Smp Adalin 114 - 117°

Eine Doroma-Tablette wurde fein gepulvert und 18,1 mg davon sublimiert. Bei zirka 160° Sublimationstemperatur entstand nach 2 bis 3 Minuten zwischen 11 und 13 cm vom Rückstand entfernt ein kristallinisches Sublimat; nach 5 Minuten beobachtete man eine

zweite Zone des Sublimates, die zwischen 13 und 17 cm lag. Nach 15 Minuten wurde die Sublimation unterbrochen. - Mikroskopisch war Adalin und Atosil nebeneinander zu erkennen. Atosil war zwischen 11 und 13 cm in Form von großen feuchten Prismen mit vierkantigem Grundriß zu erkennen, von denen einzelne zur Folie normal standen. Ab 13 cm waren Adalin-Sublimate zu erkennen, die sehr schöne, stark doppelbrechende, flache und schmale Prismen darstellten. Adalin war ziemlich breit auseinandergelaufen.

VI. Verschiedene Stoffe.

Coffein

Smp 236° (nach Kofler)

Für die Sublimation wurde 13,8 mg von Coffeinum purum ("C.H. Boehringer Sohn") verwendet. Bei zirka 200° Sublimationstemperatur entstand ein feinkörniges, weißes Sublimat, das während 10 Minuten Sublimationsdauer dichter wurde und zwischen 2 und 6 cm vom Rückstand lag. - Mikroskopisch sah man 2 cm vom Rückstand ein ziemlich dichtes Sublimat von vorwiegend Prismen, die eine sechseckige Grundfläche hatten und zur Folie normal aufgestellt waren; es zeigte teilweise flächige Auflagerung, vorwiegend solitäre Formen, mittlere Doppelbrechung und nahezu quer verlaufende Spaltrisse.

Die Ausbeute: 2,3 mg (16,6 %); Rückstand: 10,3 mg (74,6 %).

Harnstoff

Smp 135° (nach Kofler)

Es wurden 14,4 mg reiner Substanz bei zirka 125° Sublimationstemperatur sublimiert; erst in 20 Minuten entstand das erste Sublimat aus kleinsten Kristallen; während einer Stunde wurde das Sublimat dichter und lag zwischen 4,5 und 8 cm vom Rückstand entfernt. - Unter dem Mikroskop zeigte das Sublimat bei 4 cm große, wenig verzweigte Prismen mit dachförmiger Endabschrägung und sechseckiger Seitengrundfläche; dann in etwa 8 cm Entfernung kleinere ähnliche Kristalle zum Teil isometrisch, zum Teil Prismen mit fast quadratischer Grundfläche auf der Folie senkrecht liegend; stärkere Doppelbrechung.

Die Menge des Sublimates betrug: 9,9 mg (68,7 %);

Rückstand: 2,2 mg (15,2 %).

5. Zusammenfassende Tabelle.

Nr.	Substanz	Präparation	Subl. Temp. °C	Subl. Dauer i. Min.	Ausbeute	Kristallformen
1.	Veronal	reine Subst.	180	15	83,7 %	Nadeln bis stengelige Kristalle; derbe Prismen; quadratische Blättchen
2.	Stadardorm	reine Subst.	150	10	87,5 %	feingliedrige Stengel, teilweise pinselartig zusammengelagert; einzelne Kristalle mit Längsverwachsungen und schillernden Polarisationsfarben
3.	Nembu- tal	freie Säure	120	120	75 %	zarte, stark aufgefaserte Nadeln, büschelförmig angeordnet; stärkere Doppelbrechung
4.	Dial	reine Subst.	170	10	84,1 %	solitäre Kristalle, farblos, durchsichtig als Grundform; Parallelogramme mit unterschiedlichen flachen Abschrägungen
5.	Noctal	reine Subst.	170	10	82,3 %	weiße, schmale spitze Nadeln, dicht gebüschelt; Einzelstücke prismatisch, stark doppelbrechend mit stumpf-winklig abgeschrägten Enden
6.	Luminal	reine Subst.	170	60	73,5 %	kleine Kristalldrusen mit schlecht ausgebildeten Einzelkristallen

Nr.	Substanz	Präparation	Subl. Temp. °C	Subl. Dauer i.Min.	Ausbeute	Kristallformen
7.	Prominal	reine Subst.	170	5	76,4 %	Rauten und Sechsecke als Grundform; weiter stark doppelbrechende, monozentrische oder solitäre Stengel und Rechtecke; weiter oben längsverzweigte Nadeln und Stengel (Abb. 13 - 15)
8.	Evipan	reine Subst.	140	10	78,5 %	schöne, glasdurchsichtige Prismen mit abgeschragten Enden; Zwillingsbildung
9.	Eunarccon	reine Subst.	120	60	70 %	auskristallisierte Schmelze mit stärkerer Doppelbrechung und sphäritischem Aufbau. Nur einzelne größere Kristallstücke
10.	Pernoc-ton	reine Subst.	120	30	72,5 %	Tröpfchen, feingliedrige Drusen und keine reguläre Kristallbildung
11.	Phanodorm	reine Subst.	160	10	70,3 %	Aggregate sechseckiger parallel verwachsener flacher Kristalle
12.	Medomin	reine Subst.	170	20	74,6 %	Tröpfchen und hauchartige kristalline Niederschläge
13.	Dormovit	reine Subst.	140	30	81,2 %	Tröpfchen, sphäritische Kristallisation mit zahlreichen konzentrischen Ringen
14.	Secobarbital	freie Säure	120	10	72,2 %	nach 12 Wochen Aufbewahrung sphäritisch auskristallisierte Schmelze von strahligen, zarten, leicht gebogenen Nadeln

Nr.	Substanz	Präparation	Subl. Temp. °C	Subl. Dauer i.Min.	Ausbeute	Kristallformen
15.	Butabarbital	freie Säure	160	15	83,3 %	sphäritisch auskristallisierter Schmelztropfen, auch einzelne oder verzweigte unregelmäßig geformte Stengel mit lebhaften Polarisationfarben
16.	Thiogenal	freie Säure	160	10		Tröpfchen, kein kristallinisches Sublimat
17.	Inactin	freie Säure	155	10	87,6 %	vielfach verwachsene Würfel; feinstrahlige, kurzgliedrige Drusen, zum Teil im Winkel verwachsen; rechteckige Platten (Abb. 16-18)
18.	Trapanal	freie Säure	150	10	87,5 %	kleine Strukturen, zusammengesetzte Aggregate; nach langer Liegezeit zarte, blättrige, stark doppelbrechende Kristalle mit unregelmäßiger Begrenzung mitunter auch Spindelformen
19.	Baytinal	freie Säure	180	5	86,1 %	größere Prismen mit dachförmiger Begrenzung der Enden; stumpfer Firstwinkel, teilweise auch rechter Firstwinkel (Abb. 19)
20.	Latibon	reine Subst.	180	30	82,5 %	teilweise monozentrische Aggregate, teilweise solitäre rechteckige oder fast rechteckige Prismen, oft verzweigt mit fast queren Spaltlinien und vielfach verzweigt

Nr.	Substanz	Präparation	Subl. Temp. °C	Subl. Dauer i.Min.	Ausbeute	Kristallformen
21.	Dibutil	reine Subst.	180	30	72 %	Mikrokristalle ähnlich wie Iatibon-Kristalle, nur daß diese etwas gröber und größer sind
22.	Padisal	reine Subst.	180	60		feuchte, schlecht auskristallisierende Substanz mit nur angedeuteten rhombischen Kristallen; weiter oben kleinere nadelige, verzweigte Kristalle
23.	Atosil	reine Subst.	180	10	77,9 %	längliche Platten und Stengel, oft einzeln gelagert mit spindelförmigen Enden vielfach zu Aggregaten vereinigt; scholliger Aufbau der einzelnen Kristalle mit Spaltlinien in der Längsrichtung
24.	Megaphen	reine Subst.	180	60	80,6 %	monozentrisches Strahlen-Sphäroliten-Mosaik mit einzelnen Stengeln, die stark doppelbrechend sind, lebhaft polarisierbar und häufig Verästelung
25.	4-Amino-antipyrin	reine Subst.	120	10	80,9 %	dicht liegende Aggregate mit durchsichtigen Stengeln, teils parallel, teils strahlig angeordnet; Stengel haben unregelmäßig begrenzte Enden und nur zum Teil asymmetrisch dachförmige Begrenzung

Nr.	Substanz	Präparation	Subl. Temp. °C	Subl. Dauer i.Min.	Ausbeute	Kristallformen
26.	4-Oxyantipyrin	reine Subst.	160	10	82,2 %	größere Stengel und Prismen mit abgeschrägten Enden und queren Spaltlinien
27.	4-Acetaminocantipyrin	reine Subst.	180	30	8,3 % (Rückstand 83,3 %)	einzelne Drusen und Rosetten aus unregelmäßigen, kurzverzweigten Nadeln oder aus sechseckigen gerstenkornähnlichen Kristallen
28.	Optalidon	Tablette	180	10	82,8 % (Rückstand 12,3 %)	erste Zone: feuchte, trübe Mikrokristalle mit einzelnen, langen schmalen Stengeln; zweite Zone: ein Gemisch von schmalen, langen Stengeln und dünnen Plattenkomplexen
29.	Doroma	Tablette	160	15		Atosil besteht aus großen feuchten Prismen mit viereckigem Grundriß; daneben Adalin-Sublimat aus schönen stark doppelbrechenden flachen und schmalen Prismen
30.	Coffein	reine Subst.	200	10	16,6 % (Rückstand 74,6 %)	vorwiegend Prismen mit sechseckiger Grundfläche; teilweise flächige Auflagerung, vorwiegend solitäre Form, mittlere Doppelbrechung und nahezu quer verlaufene Spalttrisse

Nr.	Substanz	Präparation	Subl. Temp. °C	Subl. Dauer i. Min.	Ausbeute	Kristallformen
31.	Harnstoff	reine Subst.	125	60	68,7 % (Rückstand 15,4 %)	wenig verzweigte Prismen mit dachförmiger Endabschrägung und sechseckiger Seitengrundfläche; stärkere Doppelbrechung

6. Besprechung der Ergebnisse.

In der forensischen Toxikologie wird die Sublimation als technisches Hilfsmittel zur Isolierung und Reinigung von Substanzen seit langem verwendet. Die meisten der gebräuchlichen Mikrosublimations-Apparate sind auch für Vakuum-Sublimation geeignet. Während bei der Mikrosublimation unter normalem Luftdruck eine Fraktionierung beispielsweise mit dem Koflerschen Apparat verhältnismäßig einfach zu bewerkstelligen ist, in dem bei langsam ansteigender Temperatur die Sublimate auf verschiedenen Rezipienten aufgefangen werden, macht die Fraktionierung beim verminderten Luftdruck meist größere Schwierigkeiten, da der Wechsel der Deckgläser den vorübergehenden Abbau des Vakuums notwendig macht.

Mit Hilfe des von M. Behrens beschriebenen Temperatur-Gradienten gelingt es aufgrund der unterschiedlichen Verdampfungs- und Kristallisationstemperaturen bei stark vermindertem Druck eine Fraktionierung von Substanzgemischen zu erzielen. Dies geschieht in einem Arbeitsgang und anscheinend fast quantitativ. Lediglich die Entfernung der Sublimatfraktionen aus dem Rohr kann Schwierigkeiten bereiten.

Deshalb wurde von G. Schmidt eine hitzebeständige Kunststoff-Folie in das Sublimationsrohr eingeführt, auf der sich die Substanz-Fraktionen niederschlagen und nach der Sublimation mit der Folie herausgezogen werden können. Dadurch kann die weitere Untersuchung der Sublimate (Gewichtsbestimmung, Identifizierung) direkt vorgenommen werden. Vor allem kann die kristalloptische Untersuchung

der im Vakuum erzielten, häufig schön ausgebildeten Kristalle gleich angeschlossen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden zunächst Versuche mit dieser Apparatur unter Verwendung der hitzebeständigen Hostaphan-Folie der Firma Kalle, Wiesbaden, durchgeführt.

Dabei konnte festgestellt werden, daß während einer Sublimation bis etwa 200°C als Anfangstemperatur des Gradienten keine nennenswerten Gewichtsverluste durch Feuchtigkeitsentzug oder sonstige Veränderungen der Folie eintreten. Es wurde weiter festgestellt, daß bei verschiedenen Substanzen auch verschiedene Sublimationszeiten erforderlich waren, um zu einer optimalen Ausbeute zu gelangen. Manche Substanzen waren leicht verdampfbar und verflüchtigten sich in einem größeren Prozentsatz bei längerer Sublimationsdauer. Andere wieder erreichten zwar bald ein Maximum an Sublimationsausbeute - durch längeres Verweilen der Sublimate im Temperaturgradienten unter vermindertem Druck entstanden jedoch keine Substanzverluste mehr.

Von insgesamt 31 Substanzen wurde die Ausbeute bei der Vakuum-Sublimation mit unserer Apparatur ermittelt. Sie lag zwischen 70 und 90 % bei einer Sublimationsdauer von durchschnittlich 5 bis 30 Minuten, wobei die Höchsttemperatur 180° nicht überschritten hat.

Unter diesen Sublimationsbedingungen war eine Veränderung der untersuchten Substanzen nicht zu befürchten. Die Schmelzpunktbestimmungen bestätigten, daß die Substanzen unverändert wieder gewonnen worden waren.

Aus der Beschreibung der Untersuchungsergebnisse ist zu entnehmen, daß die Kristallisationsstrecke bei vielen Substanzen kurz, bei anderen aber auch langgezogen sein kann.

Daraus ist zu schließen, daß in günstigen Fällen, d.h. bei Unterschieden in der Verdampfungs- und Kondensationstemperatur der Komponenten, eine quantitative Trennung von Gemischen möglich ist.

Besonders wertvoll sind die Sublimationsergebnisse mit dieser Apparatur bei der kristalloptischen Identifizierung, besonders wenn nur kleine Substanzmengen zur Verfügung stehen. Hier sei betont, daß unter günstigen Umständen sogar Einzelkriställchen von Millionstel Gramm Gewicht aufgrund ihrer kristalloptischen Eigen-

schaften einwandfrei identifiziert werden können. Kristalloptische Untersuchungen wurden in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt. Die Beschreibung der Sublimate beschränkte sich auf die Angabe des Habitus und einiger besonders bemerkenswerter Eigenschaften.

Die von uns verwendete Apparatur nach Behrens und Schmidt hat sich nach diesen Untersuchungen als brauchbar für Zwecke der toxikologischen Praxis erwiesen. Sie stellt eine Verbesserung der bisher gebräuchlichen Vakuum-Sublimationsgeräte dar.

7. Zusammenfassung.

=====

Mit Hilfe einer von M. Behrens entwickelten und von Gg. Schmidt modifizierten Apparatur wurden 31 organische Substanzen in Milligramm-Mengen fraktioniert im Vakuum sublimiert, wobei eine Ausbeute von 70 bis 90 % erzielt wurde. Nach der Sublimation, die in durchschnittlich 5 bis 30 Minuten beendet ist, können die solcherart gereinigten und meist gut kristallisierten Substanzen direkt für weitere Identifizierungsmaßnahmen verwendet werden, weshalb in dieser Methode eine Verbesserung der bisher gebräuchlichen Vakuum-Sublimationstechnik zu erblicken ist.

An dieser Stelle möchte ich nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. Dr. E. W e i n i g und Herrn Dr. Gg. S c h m i d t für die Überlassung dieses Themas und für die vielfältigen Anregungen zu danken.

8. Literaturverzeichnis.

=====

- Behrens, H.: Anleitung zur mikrochemischen Analyse. Hamburg und Leipzig, 1895-1900; speziell Heft III, zit. nach R. Eder.
- Behrens, M. und Fischer, A.: Zerlegung von Stoffgemischen und Identifizierung von chemischen Substanzen durch Verdampfung und Kondensierung in einem Wärmegradienten. Naturwissenschaften, 41, 1 (1954).
- Bourgeois, M.L.: Bulletin d.l.Soc.Chim.d.Paris. III. Série, Bd. VII, pag. 45 (1892), zit. nach R. Eder.
- Blyth, W.: The temperatures at which some of the Alkaloids, etc., sublime as determined by improved method. S.Chem.Soc. 23, 3/3 (1878), zit. nach R. Eder.
- Cheronis, N.D.: Techniques of Organic Chemistry, A. Weißberger - Editor; Micro- and semimicromethods, Vol VI, S. 84 - 96. Interscience Publish, Inc. New York (1954).
- Deininger, J.: Pharm. Ztg. 78, 362 (1933) zit. nach A. Strebel.
- Diepolder, E.: Die Methoden der organischen Chemie, 3. Aufl. 1. Bd. (1925), S. 686, zit. nach A. Strebel.
- Eder, R.: Über die Mikrosublimation von Alkaloiden im luftverdünnten Raum. Dissertation, Zürich, 1912.
- Frank, L.: Praktische Anwendung der Mikrosublimation. Ztschr. für Unters. der Nahrungs- und Genußmittel, VI. Jahrg. (1903), S. 880, zit. nach R. Eder.
- Fischer, R.: Mikrochemie, 15, 247 - 270 (1934), zit. nach N. Cheronis.
- Gettler, Umberger und Goldbaum: Anal. Chemie, 22, 601 (1950), zit. nach N. Cheronis.
- Guy, W.A.: On the sublimation of the Alkaloids, Pharmaceut. Journ. and Transactions, II. Serie, 8. Bd. (1866-67), S. 718 und 9. Bd. (1867-68), S. 10, 58, 106, 195, zit. nach R. Eder.
- Haas, W.: Über Vakuummikrosublimation synthetischer Arzneistoffe und Identifizierung der Sublimate auf kristalloptischem Wege. Dissertation, Zürich (1930).

- Helwig, A.: Das Mikroskop in der Toxikologie, Mainz, 1865, zit. nach R. Eder.
- Jennrich, H.K.: Diss. Hamburg, zit. nach O. Tunmann, L. Rosenthaler, Pflanzenmikrochemie, Berlin, II. Aufl. (1931), zit. nach A. Strebel.
- Kofler, L. und A.: Thermo-Mikro-Methoden, Aufl. III, S. 17 - 33 (1954), Weinheim.
- Kofler und Dernbach: Mikrochemie, 9, 345 (1931), zit. nach N. Cheronis.
- Kempf, L.: Über ein neues Verfahren der Mikrosublimation. Ztschr. Analyt. Chem. 62, 284 (1923), zit. nach W. Haas.
- Klein, G. und Werner, O.: Z. physiol. Chem. 143, 141 (1935), zit. nach N. Cheronis.
- Krafft, F.: Ber.d.Deutsch.Chem.Ges., 28 (1895) 2583 (Bernsteinsäure), zit. nach R. Eder.
- Marberg, J.: Americ.Chem.Soc., 60, 1509 (1938), zit. nach N. Cheronis.
- Mayerhofer, A.: Mikrochemie der Arzneimittel und Gifte, Wien (1923), zit. nach A. Strebel.
- Mirimanoff, A.: Schweiz. Apoth. Ztg. 82, 61 (1944), zit. nach A. Strebel.
- Molisch, H.: Mikrochemie der Pflanze. III. Aufl., Jena (1923), zit. nach A. Strebel.
- Nernst, W.: Theoretische Chemie 11.-15. Aufl., Stuttgart (1926), S. 80, 552, 559.
- Nestler, A.: Ein einfaches Verfahren des Nachweises von Thein und seine praktische Anwendung. Ztschr.f.Unters.d.Nahrungs- und Genußmittel, IV. Jahrg. (1901), S. 289, zit. nach R. Eder.
- Rosenthaler, L.: Ber.d.deutsch.pharm.Ges. 21, 338, 525 (1911); 23, 577 (1913), zit. nach A. Strebel.
- Schmidt, Gg.: Vorkommen und Ausscheidung von α -Äthyl- α -Oxybuttersäure nach Adalinaufnahme. Arch.exper.Path.u.Pharmakol., Bd. 229, 570 (1956).
- Scholz, H.: Über den papierchromatographischen Nachweis von Pyramidon, Antipyrin und deren Ausscheidungsprodukte im Harn. Dissertation, Erlangen (1954).
- Soltys, L.: Mikrochemie, Emich Festschrift, 275 (1930), zit. nach N. Cheronis.
- Sommaruga, E.: Annalen d. Chemie, 195, 305 (1879), zit. nach R. Eder.
- Tunmann, O.: Ber.d.deutsch.pharm.Ges. 21, 312 (1911), zit. nach A. Strebel.

- Volhard, J.: Annalen d. Chemie, 261, 380 (1891),
zit. nach R. Eder.
- Waddington, H.J.: On Microsublimation, Pharmaceut. and
Transactions, II, Serie 9, 409
(1867/68), zit. nach R. Eder.

Lebenslauf.

=====

Ich wurde am 16.2.1922 in Pikaiciai, Kreis Taurage, in Litauen als Tochter des Lehrers Kazys Januskevicius und seiner Ehefrau, der Lehrerin Ona, geb. Maleraite, als litauische Staatsangehörige geboren.

Ich habe das humanistische "Saules" Gymnasium im Sveksna, Lit. absolviert und legte 1939 das Abitur ab.

Von 1939 bis 1943 besuchte ich die medizinische Fakultät der Universität Kaunas, Litauen. Infolge des Krieges mußte ich mein Studium unterbrechen und arbeitete als technische Assistentin im Krankenhaus Marienbad, Sudetengau.

Nach Kriegsende kam ich nach Erlangen und konnte an der hiesigen Universität im Jahre 1946 meine medizinischen Studien fortsetzen, und am 1. April 1949 mit dem Staatsexamen beenden.

In demselben Jahre wanderte ich nach U.S.A. aus. Nach ungefähr dreijähriger praktischer Tätigkeit an zwei amerikanischen Krankenhäusern in Chicago, Ill. habe ich das Illinois Staatsexamen nach amerikanischer Vorschrift bestanden und damit das Recht als Ärztin zu arbeiten erworben. Von dort ging ich nach Los Angeles, Cal. und habe dort in einer Privat-Praxis gearbeitet.

1955 erwarb ich die amerikanische Staatsangehörigkeit.

